

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

## **hier: Wirkstoff Melatonin**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 27. Mai 2019  
von 15:00 Uhr bis 15:55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Carnarius  
Herr Renninger

Angemeldete Teilnehmer der Firma **InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH (InfectoPharm):**

Herr Eheberg  
Herr Dr. Rudolph  
Frau Dr. Sam  
Frau Prof. Dr. Schröder

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Frau Dr. Steck  
Herr Weißflog

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e. V. (DGKJP):**

Herr Prof. Dr. Banaschewski

Angemeldete Teilnehmerin der **Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM):**

Frau Schneider

Angemeldete Teilnehmerin des **Bundesverbandes Autismus Deutschland e. V.:**

Frau Kaminski

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbandes der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH):**

Herr Poß  
Frau Wehage

Angemeldete Teilnehmer der **Initiative Arzneimittel für Kinder e. V. (IKAM):**

Herr Dr. Franken  
Frau Schulte-Bosse

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 15:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Meine Damen und Herren! Ich darf Sie ganz herzlich hier begrüßen. Die Entfernungen sind gewaltig, und ich kann es gleich sagen: Die Akustik ist etwas schwierig. Deshalb ergeht schon jetzt der Hinweis an Sie, dass Sie bitte, wenn Sie nachher sprechen, das Mikrophon möglichst nahe zu sich heranzuziehen. Anderenfalls kann es uns gegenseitig passieren, dass die Kommunikation nicht so einfach wird.

Ich darf Sie ganz herzlich zu unserer mündlichen Anhörung zum Tagesordnungspunkt 4.1.6 begrüßen, zu Melatonin zur Behandlung von Schlafstörungen, Insomnie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und/oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren.

Meine Damen und Herren, es sind insgesamt elf Stellungnahmen eingegangen, und zwar von InfectoPharm Arzneimittel und Consilium, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, der DGKJP, der Arbeitsgruppe Pädiatrie der DGSM, also der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, nämlich von Frau Professor Schneider und Herrn Professor Paditz. Weiter sind Stellungnahmen von Herrn Privatdozent Frölich aus Stuttgart eingegangen, von GlaxoSmithKline GmbH, von der Medac, von MSD, ferner Stellungnahmen des Bundesverbandes der Arzneimittel-Hersteller, von der Initiative Arzneimittel für Kinder und des vfa.

Meine Damen und Herren, ich weise zuerst darauf hin, dass wie immer bei diesen Anhörungen bei uns ein Wortprotokoll erstellt wird. Sie wissen, bei Wortprotokollen ist es nicht immer ganz einfach, hinterher festzustellen, wer was gesagt hat. Deshalb äußere ich die herzliche Bitte: Immer dann, wenn Sie das Wort ergreifen, nennen Sie bitte immer Ihren Namen und sagen Sie, für welche Organisation Sie jeweils sprechen. Anderenfalls ist es nachher nicht ganz einfach, das nachzuverfolgen.

Nunmehr habe ich zunächst die Anwesenheitsliste abzarbeiten. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind Herr Eheberg, Herr Dr. Rudolph, Frau Dr. Sam und Frau Professor Schröder da – ja. Als Kliniker sind von der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie Herr Professor Banaschewski und von der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin Frau Schneider anwesend – ja. Dann haben wir von GlaxoSmithKline Frau Dr. Carnarius und Herrn Renninger – ja, danke –, Frau Steck und Herrn Weißflog von MSD – jawohl –, dann wieder Herrn Erdmann von Medac. Vom Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller Herr Poß und Frau Wehage – ja –, für die Initiative Arzneimittel für Kinder Herr Dr. Franken und Frau Schulte-Bosse – jawohl – und vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller wieder Herrn Rasch und Herrn Werner.

Ja, meine Damen und Herren, bevor wir in die eigentliche Anhörung mit einer Stellungnahme von Ihnen, dem pharmazeutischen Unternehmer, eintreten, will ich kurz einen wichtigen Punkt zur Anhörung hier doch benennen. Es ist natürlich zu diskutieren, ob und inwieweit die Studie geeignet ist. Folgende Fragen sollten in der jetzigen Anhörung hier eine Rolle spielen: Welche Art nichtmedikamentöser Maßnahmen müssen neben dem Einsatz von Melatonin durchgeführt bzw. dokumentiert werden? Welche konkreten Schlafhygienemaßnahmen sind durchzuführen? Gibt es ein standardisiertes Verfahren?

Vor der Beantwortung dieser wichtigen Fragen beginnen wir aber mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. – Wer macht das bei Ihnen? – Herr Rudolph, Sie haben das Wort; bitte schön.

**Herr Dr. Rudolph (InfectoPharm):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Verehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Vielen Dank für die Einladung zu der heutigen Anhörung und für die freundliche Begrüßung. Wir freuen uns darauf, unsere Position zur Nutzenbewertung zu Slenyto und den Stellenwert dieser neuen Therapieoption für autistische Kinder und Jugendliche kurz zu beleuchten.

Ich möchte zunächst gerne kurz die Firma InfectoPharm und das hier anwesende Team vorstellen. InfectoPharm ist ein auf pädiatrische Arzneimittel spezialisiertes Familienunternehmen mit 200 Mitarbeitern. Der Schwerpunkt unserer Tätigkeit ist die Entwicklung von kindgerechten Darreichungsformen bekannter Wirkstoffe. Wir betreuen das laufende Nutzenbewertungsverfahren von Slenyto, das von der israelischen Firma Neurim Pharmaceuticals entwickelt wurde. Der Name Slenyto ist dabei ein Kunstwort und leitet sich aus dem Englischen ab, für „sleep the night through“. Als wir als Firma zum ersten Mal davon hörten, waren wir sofort von der therapeutischen Relevanz dieses Präparates für autistische Kinder und Jugendliche überzeugt, und wir mussten das Produkt einfach haben. Wir haben uns dann erfolgreich für die Vertriebsrechte eingesetzt. Es ist äußerst selten, dass man als Firma im Mittelstand solch einen Arzneimittelschatz in Händen halten darf, der eine derartige klinische Relevanz für die betroffenen Kinder und Jugendlichen hat.

Wir sprechen natürlich heute als pharmazeutischer Unternehmer. Aber ich bin selbst Vater von drei Kindern und kann mich sehr gut in die Situation dieser Eltern hineinversetzen, wenn die Kinder nicht schlafen, die Eltern gestresst sind und das Familienleben extrem beeinträchtigt ist. Dann eine Therapieoption in Händen zu halten, das erfreut uns und macht uns stolz.

Kommen wir zu unserem Team. Dazu gehört Frau Professor Dr. Carmen Schröder; sie sitzt rechts neben mir. Frau Schröder ist Kinder- und Jugendpsychiaterin an der Universität in Strasbourg und ist European Board Certified Sleep Expert. Sie war Leiterin eines der Zentren, an der die klinische Studie von Slenyto durchgeführt wurde. Links neben mir sitzt Frau Brigitta Sam. Frau Dr. Sam ist bei uns im Hause für den Bereich Gesundheitspolitik zuständig und hat zusammen mit Herrn Dirk Eheberg daneben das Dossier maßgeblich betreut. Mein Name ist Dr. Markus Rudolph, und ich bin Geschäftsführer der Firma InfectoPharm.

Für uns ist die heutige Anhörung aus zweierlei Gründen etwas Besonderes: Zum einen ist es das erste Mal, dass wir an einem Nutzenbewertungsverfahren teilnehmen, und zum anderen sprechen wir heute über ein PUMA-Arzneimittel. PUMA-Arzneimittel sind Arzneimittel mit einer rein pädiatrischen Indikation. Wie Sie wissen, gibt es relativ wenige dieser Präparate, die zugelassen sind; das ist erst das sechste, das in Europa zugelassen wird. Das bedeutet im Umkehrschluss, dass viele Kinder auch heute noch in verschiedenen Indikationen Off-Label behandelt werden, weil es keine passende pädiatrische Therapieoption gibt. Bemerkenswerterweise ist die Entwicklung zu diesem Präparat nicht vom Hersteller selbst ausgegangen, sondern von der Behörde, genauer vom Pädiatrieausschuss der EMA, die den Hersteller ansprach und bat, ob das bereits für Erwachsene bestehende retardierte Melatonin-Produkt auch für Kinder und Jugendliche mit Autismus-Spektrum-Störung, die an Schlafstörungen leiden, weiterentwickelt werden kann. Schon das zeigt aus unserer Sicht den hohen medizinischen Bedarf.

Kommen wir zum unmet medical Need, wie es heute neudeutsch heißt: neun von zehn Kindern mit Autismus-Spektrum-Störung leiden auch an Schlafstörungen, und diese Schlafstörungen sind sehr häufig chronisch. Sie sind gekennzeichnet durch ein verspätetes Einschlafen und ein häufigeres Erwachen in der Nacht, was insgesamt zu einer verzögerten oder verkürzten Gesamtschlafdauer bei diesen Kindern führt. Üblicherweise werden in den Leitlinien bei kindlichen Schlafstörungen Schlafhygienemaßnahmen und verhaltenstherapeutische Maßnahmen empfohlen. Diese sind allerdings bei

dieser speziellen Patientengruppe nur sehr selten wirksam: Nur eins von vier Kindern spricht auf diese Verhaltens- und Schlafhygienemaßnahmen an. Außerdem war bis zur Zulassung von Slenyto kein Arzneimittel für die Behandlung von chronischen Schlafstörungen bei autistischen Kindern und Jugendlichen zugelassen.

Dauerhafte Schlafstörungen stellen eine erhebliche Beeinträchtigung bei Kindern und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störung dar und haben großen Einfluss sowohl auf die geistige als auch die psychosoziale Entwicklung, die bereits durch die Grunderkrankung selbst eingeschränkt ist. Dauerhaft mangelnder Schlaf wirkt sich nachteilig auf das Gedächtnis, das Lernen, die Stimmungsregulierung und das Verhalten der Kinder und Jugendlichen aus. Die Schlafstörung des Kindes beeinflusst neben dem Kind natürlich auch die gesamte Familie, und dies sowohl in gesundheitlicher als auch sozialer und emotionaler Hinsicht.

Melatonin stellt in diesem Zusammenhang eine Art kausale Therapie für die Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen dar, die an einer Autismus-Spektrum-Störung leiden, weil bei diesen Kindern die Melatonin-Plasmakonzentration erniedrigt ist und/oder eine gestörte Rhythmik der Melatoninsekretion vorliegt, was als ursächlich für die beobachteten Schlafstörungen angesehen werden kann. Nicht zuletzt deswegen wird Melatonin als pharmakologische Intervention in den Leitlinien empfohlen, allerdings bislang nur im Off-Label-Bereich, und dies seit Jahren. In der für die Nutzenbewertung vorgelegten randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studie mit höchster Evidenz wurden Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und Schlafstörung, die vorher auf Schlafhygienemaßnahmen nicht ansprachen, eingeschlossen und über drei Monate gegen Placebo behandelt. Anschließend folgte eine offene Behandlungsphase, die sich über 91 Wochen erstreckte, sodass insgesamt Langzeitdaten von zwei Jahren für das Produkt vorliegen.

Die für die Patienten relevante Gesamtschlafzeit verlängerte sich nach 13 Wochen Therapie mit Slenyto gegenüber dem Ausgangswert um fast eine Stunde – das ist wirklich eine klinische relevante Größe –, und die Schlaflatenz oder die Einschlafzeit verkürzte sich um fast 40 Minuten. Zusätzlich wurde eine signifikante Verbesserung von Verhaltensparametern und somit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität belegt. Sowohl in der Kurzzeit- als auch in der Langzeitanwendung zeichnet sich Slenyto durch eine gute Verträglichkeit aus, die mit Placebo vergleichbar ist. Die kindgerechte Darreichungsform in Form von geruchs- und geschmacksneutralen retardierten Minitabletten trägt zu einer hohen Compliance bei diesen Patienten bei, die häufig unter sensorischen Beeinträchtigungen leiden.

Herr Vorsitzender, wir haben ein Muster mitgebracht. Ich weiß nicht, ob es in Ordnung ist, wenn wir sie einmal herumgehen lassen, damit Sie ein Gefühl bekommen, wie kleine diese Tabletten sind. Wir reden hier von Kindern von zwei Jahren, die eine solche Tablette einnehmen müssen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Das ist nicht erforderlich. Danke.

**Herr Dr. Rudolph (InfectoPharm):** Herr Vorsitzender, verehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses, wir sind der Überzeugung, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in Form von Best Supportive Care in der Zulassungsstudie sachgerecht umgesetzt wurde und dem Versorgungsalltag der Kinder und Jugendlichen entspricht. Die signifikanten Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte erlauben die Ableitung eines erheblichen Zusatznutzens.

Lassen Sie mich kurz zusammenfassen. Die vom Pädiatrieausschuss der EMA gewünschte und initiierte Entwicklung von Slenyto belegt eindrücklich den hohen therapeutischen Bedarf zur Behandlung chronischer Schlafstörungen bei autistischen Kindern und Jugendlichen. Mit Slenyto ist erstmalig eine kindgerechte Versorgung mit Melatonin gemäß Label möglich. Melatonin wird von den Leitlinien empfohlen. Slenyto schließt hier eine Therapielücke: Die Versorgung der jungen Patienten im Anwen-

ungsgebiet wird nachhaltig verbessert. Die vorgelegte Studie höchster Evidenz belegt eine signifikante und klinisch relevante Verlängerung der Gesamtschlafzeit und eine signifikante Verkürzung der Einschlafzeit. Damit hat Slenyto einen erheblichen Zusatznutzen für die betroffenen Kinder und Jugendlichen. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit; wir freuen uns auf die Diskussion.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank für die Ausführungen. – Ich schaue einmal herum: Fragen? – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielen Dank für die Einführung. – ich wollte noch einmal kurz darauf hinaus, was wir hier genau betrachten. Es geht nämlich nicht darum, zu zeigen, dass das Melatonin wirksam ist – ich glaube, das haben Sie in Ihrer Studie gezeigt –, sondern einfach um die Fragestellung, die wir hier haben, nämlich um den Vergleich gegenüber der bestmöglichen optimierten Therapie. Die Frage ist eben genau: Ist dies hier umgesetzt? Das ist vor allen Dingen vor dem Hintergrund von besonderer Bedeutung, weil wir insgesamt eher kleine Effekte sehen. Wenn man sich die Gesamtschlafzeit anguckt und da das untere Konfidenzintervall betrachtet, hat man eine Verbesserung um zweieinhalb Minuten, sodass man zumindest die Relevanz des Effektes hinterfragen kann.

Mir geht es um zwei Punkte. Eine Frage lautet: Sind während der Therapie – das haben wir auch so in der Bewertung geschrieben – ausreichende weitere Maßnahmen durchgeführt worden, um neben dem Melatonin bzw. Placebo das Schlafverhalten der Kinder zu verbessern? So kann man z.B. sowohl in der deutschen S1- Leitlinie als auch in der *SIGN* guideline man lesen, dass Melatonin grundsätzlich nur in Verbindung mit Verhaltenstherapie angewendet werden sollte; dies wurde in der Studie nicht unbedingt so umgesetzt.

Meine andere Frage bezieht sich auf das Schlafhygienetraining vor der Studie. In der Studie selber wurde zu Beginn gefragt, ob ein Schlafhygienetraining stattgefunden hat, und falls ja, ob quasi davon ausgegangen wurde, dass dieses Schlafhygienetraining nicht ausreichend ist. Bei den Kindern, bei denen das noch nicht stattgefunden hatte, haben Sie ein Booklet verteilt. Es gab, soweit ich das den Unterlagen in der Studie entnehmen kann, keine weiteren Interventionen, also irgendwie weitere Gespräche oder Anleitungen darüber hinaus. Deswegen wäre meine Frage an die Kliniker, inwiefern man davon ausgehen kann, dass das in dieser Situation ausreichend ist, um als Schlafhygienemaßnahme zu gelten, und ausreichend ist, um irgendwie zu sagen, dass es nicht funktioniert hat.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Vervölgyi. – Wer beantwortet das? – Frau Professor Schröder.

**Frau Prof. Dr. Schröder (InfectoPharm):** Ich war Studienleiterin in Frankreich. Zunächst einmal zu dem ersten Punkt, den Sie genannt haben: Wie sieht das generell aus, wie soll Melatonin gegeben werden? Geschieht es immer nur, wie Sie sagen, im Zusammenhang mit Verhaltenstherapie? Damit sprechen Sie natürlich einen wichtigen Aspekt an.

Es gibt international kein definitives Protokoll, auf das sich alle Experten geeinigt hätten. Es wurden mehrere Practice Parameters veröffentlicht. Generell sollen immer Schlafhygienemaßnahmen angewendet werden, außerdem Verhaltenstherapie, was ja noch einmal etwas anderes ist, wenn machbar. Das geht manchmal, aber manchmal auch nicht. Manchmal können es auch die Familien nicht durchführen. Insofern wird immer, in allen Practice Parameters, die veröffentlicht sind, gesagt: Verhaltenstherapie, wenn es eben zu machen ist, und dann das Melatonin.

In der konkreten Studie war es so, dass man von uns als Studienärzten verlangte, dass das dokumentiert ist. Es war also nicht nur einfach abzuchecken, ob wirklich vier Wochen lang ein Schlafhygi-

eneprotokoll gemacht worden ist; vielmehr musste man dies dokumentieren. In dem Fall, da wir das selber durchgeführt haben, hatte man ja einen ersten Termin. Man hat das Booklet benutzt, es der Familie aber auch erklärt. Die Familie hat dann ein Schlaftagebuch geführt, das in der Patientenakte dokumentiert worden ist. Als sie dann wiedergekommen sind, hat man überprüft, ob die Kriterien erfüllt sind, um die Kinder einzuschließen. Zudem gab es ja noch die zwei Wochen Placebo-Run-in-Phase. In dieser Zeit füllten die Eltern ein eCRF aus, also ein elektronisches Schlaftagebuch. Nach den zwei Wochen schauten wir dann noch einmal: Hat sich da etwas verbessert?

Die Doppelblindphase lief über 13 Wochen – wir wussten nicht, in welchem Arm die Familien sind –, und jedes Mal hat man auf Basis des Schlaftagebuchs wieder geschaut, inwiefern sich da irgendetwas verändert hat, ob die Rhythmen wieder unregelmäßiger geworden sind usw. Das wurde jedes Mal wieder angesprochen und in der Patientenakte protokolliert.

Insofern kann ich sagen, dass dies in den Zentren erfolgte, in meinem Zentrum sowieso, aber auch in allen Zentren, die ich persönlich kenne, mit denen wir Austausch hatten, ob das jetzt z.B. das Evelina Hospital in London, in den großen Zentren, die eingeschlossen haben, auch Athanasios Maras in den Niederlanden. Sie alle hatten diese Prozedur und dokumentierten eben einen Teil in der Patientenakte und einen weiteren Teil dann im eCRF.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Ergänzend Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Was genau wurde während der Studie dokumentiert? Wurde dokumentiert, ob die Kinder geschlafen haben, gut geschlafen haben, oder wurde dokumentiert und vielleicht tatsächlich in der Studie noch einmal auf die Maßnahmen hingewiesen, die zum Beispiel in dem Booklet stehen, und wurde dann dokumentiert, ob sie umgesetzt worden sind? Gibt es dazu Informationen? Gibt es, falls Sie es dokumentiert haben, Auswertungen dazu?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Schröder.

**Frau Prof. Dr. Schröder (InfectoPharm):** Es ist in der Patientenakte dokumentiert worden. Die typischen Schlafhygienemaßnahmen sind ja regelmäßige Schlaf-Wach-Rhythmen, regelmäßiges Zubettgehen und regelmäßiges Aufstehen, Schlafroutine, die abends eingesetzt wird, und eventuell dann noch andere verhaltenstherapeutische Maßnahmen, die, wenn man das angemessen fand, weitergeführt wurden und in der Patientenakte dokumentiert worden sind.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Dann erhält zuerst Herr Professor Banaschewski das Wort.

**Herr Prof. Dr. Banaschewski (DGKJP):** Ich möchte kurz vorwegschicken, dass wir am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit einen Forschungsschwerpunkt zum Thema Autismus haben und dort auch sehr viele Patienten behandeln.

Zunächst einmal möchte ich nochmals unterstreichen, dass man, wenn man von Verhaltenstherapie zur Behandlung von Schlafstörungen bei autistischen Kindern spricht, sich noch einmal vergegenwärtigen sollte, was man damit eigentlich meint. Mir sind keine verhaltenstherapeutischen Programme bekannt, die Schlafstörungen bei autistischen Kindern effektiv reduzieren. Zu dem Punkt, dass schlafhygienische Maßnahmen zum Einsatz kommen – das hatte ich auch in meiner Stellungnahme geschrieben –; sollte man sich auch noch einmal klarmachen, was diese denn umfassen: Sie beinhalten das, was einem auch der gesunde Menschenverstand sagt, dass man nämlich abends nicht Kaffee trinkt, keine Stimulanzien nimmt, dass man regelmäßig ins Bett geht, dass das Zimmer ruhig ist,

dass es abgedunkelt ist, dass Ängste der Kinder behandelt werden, die mit dem Einschlafen zu tun haben. Aber das kann man alles sehr wohl in vier Wochen tun, und das wird in der Regel von den Eltern, die diese autistischen Kinder ja über Jahre betreuen, auch umgesetzt. Von daher, so muss ich sagen, frapportiert es mich, wenn Sie nachfragen, ob denn verhaltenstherapeutische Maßnahmen in der Studie eingesetzt worden seien.

Aus unserer Sicht, der der DGKJP, ist diese Studie absolut adäquat, um den Therapieeffekt zu zeigen. Wenn gesagt wird, das sei klinisch nicht relevant, dann weiß ich nicht, wovon wir zu sprechen hätten, was klinisch relevant wäre. Wir setzen Melatonin off-label nicht nur zur Behandlung von Schlafstörungen bei autistischen Kindern, sondern auch bei Kindern mit ADHS ein. Die neuen Leitlinien „Autismus“ werden Melatonin ebenfalls empfehlen, dann halt Off-Label, wenn es keine Zulassung erhält. Die ADHS-Leitlinien empfehlen dies sogar zur Behandlung von Kindern mit ADHS; das ist jetzt nicht Gegenstand dieser Anhörung. Aber wenn man die gegenwärtige Praxis sieht, dass beispielsweise Schlafstörungen in vielen Kliniken noch mit niedrig potenten Neuroleptika behandelt werden, bei denen das Risiko-Nutzen-Verhältnis ganz anders aussieht als bei Melatonin, dann frage ich mich, ob wir dies nicht auch in die klinische Beurteilung einbeziehen sollten. Da wundere ich mich doch sehr über diesen Kommentar. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Direkt dazu auch noch Herr Eheberg. – Bitte schön.

**Herr Eheberg (InfectoPharm):** Ich möchte auch noch einmal ganz kurz auf den angesprochenen kleinen Effekt eingehen. Das bezieht sich, wenn ich das richtig sehe, auf die Change-from-Baseline-Analyse, die in dem jetzigen Verfahren keine so große Rolle spielt wie die eigentlich aussagekräftige Analyse zu den Respondern. Dafür wurde mit validierten Schwellenwerten von 45 Minuten und der Sensitivitätsanalyse zu 60 Minuten überprüft, ob hier Effekte naheliegen. Sie finden sich sehr wohl: Wir haben hier eine Verdoppelung der Responder in allen beiden Analysen, ich meine, mehr als eine Verdoppelung der Responder. Man muss auch das Ausmaß betrachten; es ist nach dem Maßstab, mit dem das IQWiG dies normalerweise bemisst, eigentlich als beträchtlich anzusetzen. Deswegen verwundert mich ein bisschen die Aussage zu der Change-from-Baseline-Analyse, die normalerweise in dem Zusammenhang als nicht so aussagekräftig wie die Responderanalyse betrachtet wird.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Herzlichen Dank. – Einer der Vertreter des Herstellers hat gesagt, dass über die Verbesserung der Verhaltensauffälligkeiten sich die Lebensqualität verbessert. Dazu unsere erste Frage: Gab es eine Rationale, zu sagen, Sie messen nicht die Lebensqualität, mit PedsQL zum Beispiel, in dem es ja durchaus Module gibt, die auch für kleinere Kinder geeignet sind? Können Sie sagen, wieso Sie das an der Stelle nicht gemacht haben?

Eine zweite Frage betrifft einen Punkt hinsichtlich der Nebenwirkungen. Es sind ja relativ viele Nebenwirkungen milder Ausprägung aufgetreten, die aber doch vielleicht für die Kinder auch störend sind, wie Erschöpfung, Müdigkeit, Somnolenz, Schlafattacken, Kopfschmerzen. Vielleicht können Sie das noch mal sagen. Außerdem: Haben Sie nicht vor, noch Langzeitdaten zu sammeln, was eben mit den Kindern passiert, am Ende der Pubertät zum Beispiel?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Wer macht das? – Frau Professor Schröder, bitte schön.

**Frau Prof. Dr. Schröder (InfectoPharm):** Ich fange auf jeden Fall an. – Zu Ihrer ersten Frage: Was das verbesserte Verhalten angeht, gibt es eine Studie, die vor zehn Tagen im *Journal of Autism and*



*Developmental Disorders* erschienen ist und die genau das anschaut, nämlich inwiefern Verhaltensdaten verbessert sind, was im Verhalten verbessert ist und wie die Lebensqualität sich verändert. Was das Verhalten angeht, ist der SDQ benutzt worden. Man hat gesehen, dass nach drei Monaten das externalisierende Verhalten der Kinder deutlich verbessert ist, also vor allen Dingen Hyperaktivität, und zwar zu Hause und in der Schule. Zu der Lebensqualität ist nicht der PedsQL genommen worden, sondern der WHO-5. Dieser Index ist nach drei Monaten ebenfalls deutlich verbessert, also verbesserte Lebensqualität der Eltern und starke Zufriedenheit der Eltern auch mit dem Schlafverhalten. Dies ist gerade erst erschienen.

Bei den Nebenwirkungen sehen wir in den ersten drei Monaten, auf die wir uns gegen Placebo hauptsächlich beziehen, diejenigen, die wir am meisten erwarten würden, also etwas erhöhte Müdigkeit und Schläfrigkeit. Andere Nebenwirkungen, die wir sehen, zum Beispiel Stimmungsschwankungen, waren in der Placebogruppe stärker als in der aktiven Gruppe. Die Daten sind ja inzwischen auch für das Ein-Jahres-Follow-up veröffentlicht, und man sieht dort auch hauptsächlich Müdigkeit und Schläfrigkeit; das waren einige Nebenwirkungen, die genannt wurden.

Man muss aber dazu sagen, dass die Compliance extrem hoch ist; sie beträgt fast 100 Prozent. Das heißt, die Kinder haben das Medikament weiter genommen. Wenn es wirklich störende Nebenwirkungen gewesen wären, würde man diese Compliance-Daten nach einem Jahr so nicht finden. Generell muss man dazu sagen, dass es wirklich in der Studie, was ich gesehen habe, klinisch sehr geringfügige Nebenwirkungen waren, völlig machbar und von den Eltern und den Kindern gut toleriert.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Nachfrage.

**Frau Teupen:** Noch einmal eine Frage zur Datenerhebung: Der SDQ ist ja ein Fremdbeurteilungsbogen, oder, und die Lebensqualität haben Sie direkt bei den Kindern erhoben?

**Frau Prof. Dr. Schröder (InfectoPharm):** Einer der großen Vorteile dieser Studie war ja, dass man Kinder mit Autismus-Spektrum-Störungen über das ganze kognitive Spektrum eingeschlossen hat. Wir haben also nicht nur hochfunktionierende Kinder eingeschlossen; viele hatten auch intellektuelle Defizienz oder andere Komorbiditäten. Insofern war es schwierig machbar, ebenso für Kinder ab dem Alter von zwei Jahren, dass die Kinder selber die Lebensqualität hätten erheben können. Deshalb ist das durch die Eltern bewertet worden.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Als Nächstes ist Frau Bickel dran.

**Frau Bickel:** ich habe noch eine Frage an die Kliniker. Sie hatten eben ausgeführt, dass eine Verhaltenstherapie bei Patienten mit Autismus-Spektrum-Störung in Bezug auf den Schlaf wenig erfolgversprechend ist bzw. Sie dazu eigentlich auch keine Daten kennen. Nun hat das IQWiG noch weitere Maßnahmen aufgeschrieben, zu denen ich Sie auch gerne noch einmal fragen möchte. Ist denn beispielsweise das geplante Wecken des Kindes vor einem zu erwartenden uhrzeitgebundenen Anfall von Nachtangst etwas, was bei Kindern mit Autismus-Spektrum-Störungen häufiger vorkommt?

**Herr Prof. Dr. Banaschewski (DGKJP):** Es ist ein absurder Vorschlag, dass man die Kinder, die ohnehin schon Schlafstörungen haben, nachts weckt. Ich weiß nicht, ob Ihnen das schon mal untergekommen ist. Wir behandeln viele Patienten mit Autismus und haben das nie machen müssen oder gemacht oder wären jemals auf diese Idee gekommen.

Eine Anmerkung noch zur Verhaltenstherapie generell: Wir haben die Verhaltenstherapie in Metaanalysen jetzt zu einem anderen Feld, nämlich der Reduktion der ADHS-Kernsymptomatik, auf der euro-

päischen Ebene evaluiert. Das hat zur Folge: Wenn man hinsichtlich der Verhaltenstherapie sorgfältige Studien heranzieht, die verblindet durchgeführt wurden, so hat man da keinen Unterschied gefunden. Nun, das heißt nicht, dass Verhaltenstherapie grundsätzlich nichts bringt; vielmehr muss man auch einmal ein bisschen praktischen Menschenverstand walten lassen, auf welche Prozesse man mit Verhaltenstherapie und mit welcher Form von Verhaltenstherapie denn Einfluss nehmen kann, weil Verhaltenstherapie, wie Sie wissen, ein Bündel verschiedener therapeutischer Optionen ist.

Kognitive Verhaltenstherapie bei Kindern mit Autismus zu machen, das würde ich mir noch nicht einmal bei hochfunktionalem Autismus zutrauen. Für bestimmte Bereiche ist das sicherlich hilfreich, aber nicht für das Schlafverhalten. Genauso wenig lassen sich basale Aufmerksamkeitsprozesse durch Verhaltenstherapie modifizieren. Wenn man Verhaltenstherapie etwa als operante Verfahren konzipiert, wobei es darum geht, dass man adäquates Verhalten belohnt und die Belohnung für nicht adäquates Verhalten entzieht, dann frage ich mich, ob das dem Kind mit Schlafstörungen insgesamt – nicht nur dem autistischen Kind mit Schlafstörungen – gerecht wird. Kurz gesagt, wie Sie das möglicherweise schon angedeutet haben, muss man aus ethischen Gründen hinter manche verhaltenstherapeutische Maßnahme ein sehr großes Fragezeichen setzen. Das heißt nicht, dass es nicht für einzelne Bereiche sinnvoll sein kann, einzelne Domänen beim Autismus, aber sicherlich nicht primär zur Behandlung von Schlafstörungen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Ergänzend Frau Schneider.

**Frau Schneider (DGSM):** Das würde ich gerne ergänzen; das stimmt. Ich glaube auch nicht, dass wir jemals schon ein Kind mit der Vorstellung wieder aufgeweckt hätten, bei einer Durchschlafstörung damit irgendetwas zu verbessern. Meines Erachtens müssen wir ein bisschen aufpassen, was wir da diskutieren. Wir haben es hier mit Kindern zu tun, die eine tiefgreifende Entwicklungsstörung in ihrem zentralen Nervensystem haben. Man kann von außen mit Schlafhygiene und mit dem Verhalten stützend therapeutisch eingreifen. Sie können aber den Hirnstoffwechsel damit nicht erreichen.

Ich gebe Ihnen vielleicht einmal ein Beispiel: Wenn Sie einen Jetlag haben, weil Sie in einem anderen Land in einer entfernten Zeitzone unterwegs sind, dann können Sie dies über Ihr Verhalten, über Ihre Schlafhygiene – ich gehe zu der Zeit zu Bett, die vor Ort herrscht, ich passe mich dem Tagesrhythmus an – etwas modifizieren, werden aber trotzdem wahrscheinlich drei Tage lang einen Durchhänger haben, weil Ihre Melatoninausschüttung noch immer in Ihrer alten Zeit funktioniert. Nun haben Sie es hier aber mit Kindern zu tun, die immer einen falschen Zeitpunkt ihrer Melatoninausschüttung haben. Eine Änderung dessen erreichen Sie nicht mit verhaltensmodifizierenden Maßnahmen, aber auch nicht mit Schlafhygiene. Da brauchen Sie ein anderes Signal für den Körper, und dieses Signal heißt Melatonin. Das ist ja kein Schlafmedikament, sondern eigentlich ein Zeichen für den Körper, ob in seiner Umgebung Tag oder Nacht ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Bickel, Sie hatten sich noch zu einer ergänzenden Frage gemeldet.

**Frau Bickel:** Ich habe eine weitere Frage an die Kliniker, was die Schlafhygienemaßnahmen angeht. Ist denn bei Patienten mit einer Autismus-Spektrum-Störung, wenn einmal Schlafhygienemaßnahmen mit den Eltern besprochen wurden, davon auszugehen, dass sie das dann auch umsetzen, oder muss man es immer wieder erneuern? Verinnerlichen sie dann letztendlich, was die Schlafhygienemaßnahmen sind?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Schneider.

**Frau Schneider (DGSM):** Ich fange mal an. – Ich nenne auch ein ganz einfaches praktisches Beispiel. Wir besprechen mit den Eltern, dass es gut ist, da, wo das Kind schläft, einen medienfreien Raum zu schaffen, also Fernseher raus, kein Handy, keine solchen Dinge. Das gilt übrigens auch für nicht autistische Kinder; das sollte man grundsätzlich beachten, weil die blauwelligen Lichtanteile der Medien die Melatoninausschüttung unterdrücken. Das ist recht einfach zu vermitteln; die Eltern verstehen, was wir meinen. Wenn das nicht ausreicht, um das Schlafverhalten zu verbessern, so habe ich noch nie jemanden erlebt, der den Fernseher im Kinderschlafzimmer wieder aufgestellt hat. Das, was funktioniert, wird weiter umgesetzt; das, was ganz konträr läuft und nicht umsetzbar ist, wird auch nicht umgesetzt. Ich erlebe die Eltern bei Kindern mit starken Schlafstörungen als selbst massiv belastet. Sie versuchen alles, um die Situation zu verbessern. Es kommt, glaube ich, keiner auf die Idee, da wieder die Rolle rückwärts zu machen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Banaschewski.

**Herr Prof. Dr. Banaschewski (DGKJP):** Ich möchte zudem ergänzen, dass gerade die Eltern von Kindern mit autistischen Störungen nicht nur selber belastet sind, sondern bereits lebenslang mit diesen Kindern zu tun haben und sich informieren und sich bemühen, die kindliche Entwicklung zu fördern. Ich kann das, was Frau Schneider gesagt hat, nur nochmals unterstreichen: Dass es leichtfertig hingegenommen und nicht alles versucht werden würde, um für das Kind mit Autismus – das ist ja auch ein Spektrum – die Entwicklungsbedingungen zu verbessern und die Entwicklung zu befördern, kann man wirklich nicht behaupten. Wir haben ja auch eine Vertreterin der Autismus-Selbsthilfe hier, und vielleicht mögen Sie dazu auch noch etwas kommentieren.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Einfach noch einmal zur Gesamtschlafzeit, weil Sie eben angesprochen haben, dass der Endpunkt „mittlere Änderung der Schlafzeit“ nicht ausreicht. Da wundere ich mich schon und frage daher nach, warum dann genau diese Operationalisierung der primäre Endpunkt der Studie war, wenn das wenig aussagekräftig ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer macht das, Herr Eheberg oder Frau Dr. Sam?

**Frau Dr. Sam (InfectoPharm):** Als Schwellenwert wurde festgelegt, dass die Kinder eine Verlängerung der Gesamtschlafzeit von mehr als 45 Minuten zeigen mussten und/oder eine Verkürzung der Schlaflatenz von mehr als 15 Minuten. Wir haben sowohl in der Hauptanalyse als auch in der Sensitivitätsanalyse im Dossier einmal diese 45 Minuten als Schwellenwert für die Gesamtschlafzeit genommen, aber auch die Sensitivitätsanalyse mit einer Verlängerung der Gesamtschlafzeit um 60 Minuten. Beide Analysen erbrachten ein signifikantes Ergebnis und erlauben die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Danke. – Herr Eheberg ergänzend.

**Herr Eheberg (InfectoPharm):** Ich möchte da nicht falsch verstanden werden. Natürlich ist der primäre Studienendpunkt aussagekräftig und auch für die Zulassung sehr relevant. Nichtsdestotrotz gibt es in HTA-Verfahren üblicherweise Responderanalysen, die wir uns anschauen, wenn der primäre Endpunkt ein Wechsel von Baseline war. Dazu muss man natürlich auch sagen: Die Untergrenze mag da bei zwei Minuten liegen; die Obergrenze liegt aber bei weit über einer Stunde, was allein quasi die Lage der Responderanalysen zeigt. Insofern sehen wir hier durchaus ein deutliches An-

sprechen, wie auch Frau Sam gerade gesagt hat, das sowohl in Morbidität als auch in Lebensqualität weit über dem geringen Zusatznutzen gelegen ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Kaminski, bitte.

**Frau Kaminski (Bundesverband Autismus Deutschland):** Der Bundesverband Autismus Deutschland, dessen Vorsitzende ich bin, hat sich vor etwa 45 Jahren gegründet, weil es für die von Autismus betroffenen Kinder in Deutschland keine Möglichkeiten an Förderung, Therapie usw. gab. Wir haben damals auf Verhaltenstherapie und, wie ich das immer nenne, liebevoll-konsequente Erziehung unter Einbeziehung der Eltern gesetzt, wie Sie merken. Diese Schlafprobleme gab es von Anfang an. Nun waren wir gegen Medikamente, weil es gegen Autismus eigentlich kein Medikament gibt. Wir haben auch gedacht, wir bekommen das Schlafproblem mit der strengen Verhaltenstherapie in den Griff, und das klappt auch. Aber es klappt nur in denjenigen Familien, in denen ganz umfangreich gearbeitet wird. Das kann man nicht von allen Familien verlangen.

Schon vor über 40 Jahren haben sich die Eltern dann in Amerika Hilfe gesucht und sich putzmunter Melatonin schicken lassen oder es auf dem grauen Markt beschafft. Das machen sie bis heute. Meines Erachtens wäre es gut, einmal darüber nachzudenken, ob das der richtige Weg ist, ob man nicht doch auch Melatonin in die Hände von Ärzten und Verschreibungen gibt, sodass das auch kontrolliert werden kann.

Die Situation der Eltern hat sich ja auch sehr verändert. Wenn Sie heute mit einem autistischen Kind als alleinerziehender Elternteil oder in einer kleinen Wohnung leben und auch noch Geld verdienen müssen und dann die halbe Nacht wach liegen, so ist das eine ungeheure Herausforderung. Mein Mann und ich haben das gemacht. Ich sage Ihnen einmal ein praktisches Beispiel: Unser Sohn schlief bis morgens um vier nicht und rannte durchs Haus, und um 6 Uhr musste er praktisch aufstehen, um geduscht zu werden und dann in die Schule gehen zu können. Das können Sie aber nur durchhalten, wenn Sie ein eigenes Haus haben und auch noch andere Möglichkeiten der Erholung haben.

Ich habe noch eine Frage an Herrn Dr. Rudolph: Wie kommen Sie darauf, neun von zehn Kindern hätten Einschlafstörungen? Woher haben Sie denn diese Zahlen, ebenso, dass nur eins von vier Kindern auf Schlafstörungstherapie und Verhaltenstherapie anspreche? Diese Zahlen erscheinen mir nun ein bisschen weit hergeholt, sage ich einmal aus meiner Erfahrung heraus.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Wer beantwortet das? – Frau Dr. Sam.

**Frau Dr. Sam (InfectoPharm):** Zu den Zahlen muss man Folgendes sagen: Wir haben natürlich in Dossier entsprechende Spannen angegeben. In der Literatur ist die Spannbreite recht groß. Erst einmal fängt es bereits mit der Frage an: Wie viele Kinder haben überhaupt eine Autismus-Spektrum-Störung? Da haben wir Prävalenzen von 0,3 bis 1,16 Prozent zugrunde gelegt. Dann haben wir geschaut: Wie viele von diesen Kindern haben Schlafstörungen? Das ist auch wiederum eine Spannbreite von 31 bis 88 Prozent; wie gesagt, die Werte schwanken in der Literatur sehr stark. Von diesen Kindern mit Autismus-Spektrum-Störungen und Schlafstörungen sprechen wiederum 75 Prozent auf Schlafhygienemaßnahmen nicht an.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Professor Schröder.

**Frau Prof. Dr. Schröder (InfectoPharm):** Vielen Dank auch für Ihre Stellungnahme. Wir sehen diese klinische Situation wie mit diesen extrem langen Einschlafstörungen, wie Sie sagen, dass Ihr Sohn bis um 4 Uhr morgens nicht geschlafen hat, häufig. Manchmal schlafen die Kinder ein bis zwei Stunden

am Anfang der Nacht, wachen dann auf und sind über diese ganz langen Perioden wach. Das ist ja etwas, was wir bei Kindern mit typischer Entwicklung eigentlich überhaupt nicht sehen.

Man muss auch noch einmal unterstreichen, was meine Kollegin Frau Schneider eben gesagt hat: Warum sehen wir weniger Verhaltenstherapieerfolg als bei Kindern mit typischen Entwicklungen, bei denen Verhaltenstherapie zu 60 bis 80 Prozent erfolgreich ist, diese Rate also deutlich höher ist als diese 20 bis 25 Prozent alleine? Das ist eben so, weil, wie wir inzwischen wissen, von diesen Kindern mit Autismuserkrankung mindestens zwei Drittel Melatoninsekretionsdefizite haben. Das heißt, wir haben zumindest eine organische Ursache festgestellt. Es ist ja so, dass in diesem Fall, für diese Gruppe Melatonin eine ätiologische Behandlung ist. Das muss man sich wirklich immer vor Augen halten: Das ist nicht nur einfach irgendeine Insomnie, sondern es ist eben eine ganze spezielle Störung, für die wir den pathophysiologischen Anteil inzwischen kennen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Weitere Fragen? – Bitte schön, Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Vielleicht noch einmal eine ganz kleine Frage zur Klarstellung an Herrn Professor Banaschewski. Haben wir Sie richtig verstanden, dass es Schlafhygienemaßnahmen so eigentlich gar nicht gibt, sondern es – ich will es jetzt überspitzt formulieren – allgemeine Anregungen sind, oder ist es Teil der Verhaltenstherapie? Wir müssen wissen, ob wir die zVT sonst falsch verstanden haben.

**Herr Prof. Dr. Banaschewski (DGKJP):** Vielleicht noch einmal andersherum zu den schlafhygienischen Maßnahmen: Ich habe ja aufgeführt, was das NICE, National Institute of Clinical Excellence, macht. Sie erarbeiten die Leitlinien in Großbritannien als staatliches Institut und gelten als diejenige Einrichtung, die die hochwertigsten Leitlinien veröffentlicht. Sie fassen zusammen, was schlafhygienische Maßnahmen denn sind, und ich finde das auch gerade hier: Identifikation der Art der Schlafstörungen sowie der Tag-/Nacht-Schlafmuster, Einhaltung regelmäßiger Zubettgehzeiten, Anpassung der Schlafumgebung – Lautstärke, Dunkelheit, Temperatur, Anwesenheit von digitalen Medien –, Nutzung des Schlafzimmers ausschließlich zum Schlafen, Evaluierung der Tagesaktivität, Bewegung und Vermeidung übermäßiger körperlicher Aktivität am Abend – also nicht vorher zum Sport schicken –, Evaluierung von Komorbiditäten, körperlichen Beschwerden oder möglichen Begleiteffekten von Medikationen, Evaluierung individueller Faktoren, die den Schlaf stören könnten, emotionale Probleme/Schulprobleme, Evaluierung des Einflusses der Schlafstörung auf Eltern oder andere Familienmitglieder, und, schlussendlich – auch relativ leicht vom gesunden Menschenverstand her zu erschließen – Vermeidung des Konsums koffeinhaltiger Getränke am Abend. Das sind sozusagen die Maßnahmen, und dies bildet darüber hinaus auch noch das ab, was man tun sollte, wenn Schlafstörungen vorliegen. Wenn man das umsetzt, insbesondere die Anpassung der Umgebung – Frau Schneider ist ja schon auf das blauwellige Licht zu sprechen gekommen –, dann hat man diese schlafhygienischen Maßnahmen umgesetzt.

Es ist sicherlich nicht damit getan, dass man das einmal erzählt; vielleicht kann man das auch ein zweites oder ein drittes Mal erwähnen. Man sollte auch klarmachen, dass es angekommen ist; das ist richtig. Aber das umfasst letztendlich der Aspekt schlafhygienische Maßnahmen.

Wir sprechen hier immer über Verhaltenstherapie. Da möchte ich doch mal von irgendjemandem hier um den Tisch wissen – vor allen Dingen, weil Frau Schneider eben auch nicht weiß, was mit Verhaltenstherapie zur Behandlung von Schlafstörungen genau gemeint sein soll: Ist es Kontingenzmanagement, ist es kognitive Verhaltenstherapie? Vielleicht können wir hier noch etwas Neues entwickeln; das mag sein. Aber letztendlich wird Verhaltenstherapie gerne einfach einmal so in den Raum geworfen. Verhaltenstherapie ist letztlich: Natürlich kann man das Kind dafür belohnen, wenn es regelmäßig ins Bett geht. Aber das geht nicht weit über diese schlafhygienischen Maßnahmen hinaus.

Ich kann noch einmal etwas zu den Zahlen sagen. 50 Prozent unserer Kinder – es sind also nicht 90 Prozent, sondern nur 50 Prozent –, die wir stationär behandeln und die natürlich ein selektiertes Klientel sind, also Kinder mit Autismus, können nicht alleine durch die schlafhygienischen Maßnahmen, die wir im stationären Bereich auch anwenden, die Schlafstörung überwinden. Circa 40 bis 50 Prozent erhalten für eine gewisse Zeit Melatonin. Das geschieht manchmal auch nur, um einen gewissen Rhythmus zu stabilisieren; das ist nicht dauerhaft nötig. Aber 40 bis 50 Prozent sind es schon. Frau Schneider wird sicherlich aus ihrer klinischen Expertise auch noch einmal berichten können, wie die Zahlen sind, weil das natürlich je nach Zentrum etwas schwanken kann.

Kurz zusammengefasst die Antwort auf Ihre Frage: Nein, schlafhygienische Maßnahmen sind nicht obsolet. Schlafhygienische Maßnahmen sind sinnvoll, werden von allen Leitlinien als erster Baustein empfohlen, werden aber meistens auch gemacht. Dennoch hat man anschließend noch bei einem erheblichen Teil der Population das Problem, dass man die bestehenden Schlafstörungen irgendwie behandeln muss, und da ist Melatonin allemal die bessere Option als beispielsweise Dipiperon, Haloperidol etc. etc.

**Frau Teupen:** Ich glaube, die Antwort reicht aus.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Eheberg hatte sich dazu noch gemeldet.

**Herr Eheberg (InfectoPharm):** Ich möchte zu der Frage der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Dossier ganz kurz Stellung beziehen; denn die zweckmäßige Vergleichstherapie ist Best Supportive Care, in deren Rahmen es in beiden Armen der Studie möglich gewesen sein musste, eine Verhaltenstherapie oder eben Schlafhygienemaßnahmen etc. aufrechtzuerhalten bzw. überhaupt Zugang dazu zu erhalten. Das ist in der Studie voll und ganz umgesetzt. Es gibt keine Einschränkung im Studienprotokoll, dass hier Maßnahmen abgebrochen werden oder verboten wurden oder nicht durchgeführt werden durften. Alle Patienten hatten Zugang zu all diesem, in beiden Armen, wie es ja gefordert ist bei Best Supportive Care, um einen Vergleich durchführen zu können. Dementsprechend sehen wir hier sehr wohl, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie absolut umgesetzt worden ist und hier ein guter Vergleich gegenüber Best Supportive Care möglich ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Weitere Fragen liegen nicht vor. – Doch, entschuldigen Sie bitte. Herr Dr. Ermisch.

**Herr Dr. Ermisch:** Ich wollte mit der Frage tatsächlich warten, bis alles, was jetzt direkt mit dem Nutzenbewertungsverfahren in Verbindung steht, vorbei ist, um einfach nach Folgendem zu fragen, und das geht jetzt mehr in Richtung des Herstellers: Diese Kinder werden ja erwachsen. Planen Sie, eine Ausweitung der Zulassung anzustreben, sodass dann auch die jungen Erwachsenen in den Genuss einer Therapie kommen, oder ist das Thema für Sie damit jetzt erledigt?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Rudolph.

**Herr Dr. Rudolph (InfectoPharm):** Wir sprechen jetzt hier von einem PUMA-Arzneimittel. Es geht um eine reine pädiatrische Indikation, und wir haben natürlich derzeit die Eingrenzung bis 18 Jahre; das ist nun einmal Fakt. Wir haben im Moment noch keine Studienkonzepte, die darüber hinausgehen. Im Moment geht es ganz klar um das Thema kindgerechte Darreichungsform, 2 bis 18 Jahre.

**Herr Dr. Ermisch:** Dass wir jetzt von einem PUMA-Arzneimittel sprechen, ist mir schon klar. Mir ging es tatsächlich um die Frage, ob Sie eine Ausweitung planen, weil diese Kinder erwachsen werden.

Wir kennen das Problem von der ADHS, wo man auch dahin kommt, dass man weiterbehandeln muss. Hier liegt es noch eher auf der Hand, weil ich nicht erwarten würde, dass sich das bessert. – Sie sagen faktisch, für Sie ist es mit dem PUMA erledigt?

**Herr Dr. Rudolph (InfectoPharm):** Nein, wir sagen nicht, dass es mit dem PUMA für uns erledigt ist. Es ist ganz klar, dass wir sehen, welche hohe Relevanz das auch für Jugendliche oder Erwachsene mit 19 oder 20 Jahren hat. Die jetzigen Erwachsenenpräparate sind ja erst ab 55 Jahre zugelassen. Von daher schauen wir uns das natürlich genau an. Aber wir haben jetzt gerade eine Zulassung und kämpfen nun darum, dieses Produkt als PUMA-Arzneimittel in den Markt zu bekommen, was schon nicht so einfach ist, weil wir hier bei einem Produkt mit einem ganz klaren Mehrwert noch einmal über das Nutzenbewertungsverfahren gehen müssen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Weitere Wortmeldungen liegen nicht vor. Vielen Dank für diese wirklich äußerst interessanten Ausführungen, die Sie alle gemacht haben. – Herr Dr. Rudolph, ich gebe Ihnen noch mal Gelegenheit, sozusagen unter dem Eindruck der Diskussion, die wir in der letzten Dreiviertelstunde geführt haben, noch einmal zusammenzufassen. – Bitte schön.

**Herr Dr. Rudolph (InfectoPharm):** Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Sie hatten am Anfang dieser Anhörung die Frage gestellt: Ist die Studie geeignet, um Best Supportive Care zu zeigen? Außerdem haben Sie gefragt: Welche nichtmedikamentösen Maßnahmen müssen zusätzlich oder sollten darüber hinaus angewendet werden? Ich denke, dies ist hier sehr eindrücklich diskutiert und von den Experten auch herausgestellt worden. Wir empfanden die Diskussion als sehr intensiv. Meines Erachtens zeigt der Beitrag der Experten aus der Praxis sehr deutlich, wie relevant Best Supportive Care ist und wie gut dies in dieser Studie umgesetzt worden ist, um eine bestmögliche Therapie zu gewährleisten.

Ich würde gern wie folgt zusammenfassen: Mit dem Produkt Slenyto respektive Melatonin haben wir erstmalig die Möglichkeit, kindgerecht eine Versorgung zur Verfügung zu stellen. Melatonin wird, wie wir ebenfalls gehört haben, seit Jahren in den Leitlinien empfohlen, allerdings auch bislang nur Off-Label eingesetzt. Die Zulassungsstudie, die hier für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, liefert klinische als auch patientenrelevante Endpunkte. Belege für die Wirksamkeit des PUMA-Arzneimittels wurden ebenso gezeigt wie für die Sicherheit des Produktes. Wir konnten für diese kindgerechte Darreichungsform Langzeitdaten von zwei Jahren vorlegen. Die vorliegende Evidenz sollte aus unserer Sicht daher auch dringend für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Slenyto schließt aus unserer Sicht eine klare Therapielücke in der Behandlung chronischer Schlafstörungen bei autistischen Kindern und Jugendlichen und stellt einen Meilenstein im Versorgungsalltag nicht nur der Kinder, sondern auch der Eltern bzw. der Familien dar. Aus unserer Sicht verdient das Produkt Slenyto daher einen erheblichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Haben Sie vielen Dank, Herr Rudolph. Ich kann nur sagen, ich bedanke mich für diese Anhörung. Sie dürfen sicher sein, dass die Ausführungen, die Sie hier gemacht haben, jetzt in unsere Diskussion einfließen werden. Ich beende die Anhörung und wünsche Ihnen einen guten Nachhauseweg. – Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 15:55 Uhr